

FL



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/44, A61P 3/06 // (A61K 31/44, 31:215)</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/37078</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Juni 2000 (29.06.00)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/09524</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 6. Dezember 1999 (06.12.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 58 789.9 18. Dezember 1998 (18.12.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): IPPEN, Joachim [DE/DE]; Völkinger Strasse 12, D-51375 Leverkusen (DE). SCHOPEN, Ulrike [DE/US]; 100 Brechin Court, Cary, NC 27511 (US). ZIEGLER, Reiner [DE/DE]; Gellertweg 31, D-42115 Wuppertal (DE). SCHÜCKLER, Fritz [DE/DE]; An den Weiher 42, D-51467 Bergisch Gladbach (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/09524</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 6. Dezember 1999 (06.12.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 58 789.9 18. Dezember 1998 (18.12.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): IPPEN, Joachim [DE/DE]; Völkinger Strasse 12, D-51375 Leverkusen (DE). SCHOPEN, Ulrike [DE/US]; 100 Brechin Court, Cary, NC 27511 (US). ZIEGLER, Reiner [DE/DE]; Gellertweg 31, D-42115 Wuppertal (DE). SCHÜCKLER, Fritz [DE/DE]; An den Weiher 42, D-51467 Bergisch Gladbach (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/09524</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 6. Dezember 1999 (06.12.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 58 789.9 18. Dezember 1998 (18.12.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): IPPEN, Joachim [DE/DE]; Völkinger Strasse 12, D-51375 Leverkusen (DE). SCHOPEN, Ulrike [DE/US]; 100 Brechin Court, Cary, NC 27511 (US). ZIEGLER, Reiner [DE/DE]; Gellertweg 31, D-42115 Wuppertal (DE). SCHÜCKLER, Fritz [DE/DE]; An den Weiher 42, D-51467 Bergisch Gladbach (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: COMBINATION OF CERIVASTATIN AND FIBRATES</p> <p>(54) Bezeichnung: KOMBINATION VON CERIVASTATIN UND FIBRATEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to the combination of the 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme-A inhibitor (HMG-CoA inhibitor) Cerivastatin with fibrates and to its use in the prophylaxis and treatment of disorders and diseases of lipid metabolism and of illnesses caused by such disorders and diseases.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft die Kombination des 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym-A-Inhibitors (HMG-CoA-Inhibitors) Cerivastatin mit Fibraten und ihre Verwendung bei der Prophylaxe und Behandlung von Störungen und Krankheiten des Lipidstoffwechsels sowie von dadurch verursachten Erkrankungen.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidtschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Kombination von Cerivastatin und Fibraten

Die vorliegende Erfindung betrifft die Kombination des 3-Hydroxy-3-methyl-
5 glutaryl-Coenzym-A-Inhibitors (HMG-CoA-Inhibitors) Cerivastatin mit Fibraten und
ihre Verwendung bei der Prophylaxe und Behandlung von Störungen und Krank-
heiten des Lipidstoffwechsels sowie von dadurch verursachten Erkrankungen.

EP-A-0 276 807 beschreibt die Kombination von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren
10 mit Hexahydronaphthalin-Grundgerüst mit Gemfibrozil sowie die Verwendung
dieser Kombination für die Regulierung des Lipid- und Cholesterinspiegels im
Blutserum.

Aus EP-A-0 455 042 ist die Kombination von Pravastatin mit einem Fibrat sowie
15 deren Verwendung zur Behandlung von Dyslipidämie bekannt. Auf die Diskussion
des weiteren Standes der Technik in diesem Dokument sowie in der oben genannten
EP-A-0 276 807 wird ausdrücklich hingewiesen.

Die Kombination des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors Cerivastatin mit Fibraten
20 wurde bislang noch nicht beschrieben. Es wurde nun gefunden, daß die Kombination
von Cerivastatin mit Fibraten vorteilhafte Eigenschaften, insbesondere bezüglich
Wirkung und Verträglichkeit besitzt.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher die Kombination von Cerivastatin mit
25 einem Fibrat.

Cerivastatin ist der INN für (+)-[3-R,5S,(E)]-7-[4-(4-fluorphenyl)-2,6-diisopropyl-5-
methoxymethylpyrid-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-encarbonsäure. Im Rahmen der vor-
liegenden Erfindung soll der Begriff Cerivastatin auch die Ester, das Lacton sowie
30 insbesondere pharmazeutisch verträgliche Salze umfassen. Besonders bevorzugt wird
Cerivastatin in Form seines Natriumsalzes („Cerivastatin Natrium“) eingesetzt.

Unter Fibraten werden im Rahmen dieser Erfindung Derivate und Analoga der Clofibrinsäure verstanden. Im Rahmen der Erfindung sind Fenofibrat, 2-[4-(4-Chlorbenzoyl)phenoxy]-2-methylpropansäure-1-methylethylester, und Bezafibrat, 2-[4-[2-[(4-Chlorbenzoyl)amino]-ethyl]phenoxy]-2-methylpropansäure, bevorzugt. Besonders bevorzugt ist Fenofibrat.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform umfaßt die erfindungsgemäße Kombination keine weiteren pharmazeutischen Wirkstoffe außer Cerivastatin und Fibrat, insbesondere Fenofibrat.

Die erfindungsgemäße Kombination von Cerivastatin mit Fibraten erweist sich als überraschend vorteilhaft bei der Behandlung von Störungen des Fettstoffwechsels. Als Beispiel seien Dyslipidämien genannt, wie sie bei Diabetikern aber auch bei Patienten, die nicht an Diabetes leiden, auftreten. Bei Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationen wird bei der Wirkung ein nicht zu erwartender additiver Effekt, beispielsweise bei der Senkung der LDL (Low Density Lipoprotein) -Spiegel, beobachtet. Damit können die eingesetzten Mengen an Cerivastatin und Fibrat im Vergleich zur Monotherapie verringert werden.

Weiterhin zeichnen sich die erfindungsgemäßen Kombinationen durch eine überraschend gute Verträglichkeit aus, obwohl in der Literatur zahlreiche Hinweise auf nachteilige Nebenwirkungen wie z.B. Rhabdomyolysen zu finden sind. So wurden für Patienten, welche die Kombination von Lovastatin mit Gemfibrozil oder Nikotinsäure erhielten, schwere Fälle von Rhabdomyolyse beschrieben (Physician's Desk Reference, 52nd Ed., 1998, S. 1695).

Die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich daher zur Prophylaxe und Behandlung von Störungen der Lipidspiegel im Blut sowie von damit im Zusammenhang stehenden Krankheiten. Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Kombinationen daher für die Behandlung von Dyslipidämie eingesetzt.

Unter „Dyslipidämie“ soll hier eine gemischte Hyperlipidämie verstanden werden, d.h. ein Krankheitszustand mit erhöhtem Cholesterinspiegel (LDL und Gesamtcholesterin) und erhöhtem Triglyceridspiegel. Dyslipidämien können aber auch bei
5 normalem Gesamtcholesterinspiegel bzw. LDL-Cholesterinspiegel und/oder normalem Triglyceridspiegel auftreten. In diesem Fall versteht man unter Dyslipidämie eine Verschiebung des Spektrums der Lipidpartikel zu besonders atherogenen Lipidpartikeln. Als Beispiele für solche atherogenen Partikel seien die small dense Partikel (eine Unterfraktion der LDL-Partikel) oder die
10 Chylomikronremnants genannt. Die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich für die Behandlung beider Varianten der Dyslipidämie.

Von einem erhöhten Cholesterinspiegel spricht man in diesem Zusammenhang bei Werten von über 200mg/dl für Gesamtcholesterin bzw. über 130mg/dl für LDL-
15 Cholesterin, ein erhöhter Triglyceridspiegel liegt bei Werten von über 150mg/dl vor.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich insbesondere auch zur Behandlung von Dyslipidämien bei Diabetikern.

20 Aufgrund ihrer Wirkung auf die Serumlipidspiegel eignen sich die erfindungsgemäßen Kombinationen weiterhin besonders zur Prophylaxe und Behandlung von Atherosklerose.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen werden bevorzugt in der Humanmedizin eingesetzt, eignen sich jedoch auch für die Veterinärmedizin, insbesondere zur
25 Behandlung von Säugetieren.

Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Kombinationen kann parenteral oder bevorzugt oral erfolgen.

Die Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wobei es sich um flüssige oder feste Formulierungen handeln kann. Beispiele sind Tabletten, Dragees, Pillen, Kapseln, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen, Säfte.

5

Da Cerivastatin in sehr niedrigen Dosierungen wirksam ist, lassen sich die verschiedensten Formulierungsvarianten realisieren. So besteht zum einen die Möglichkeit die Einzelkomponenten getrennt zu formulieren. In diesem Fall müssen die beiden Einzelkomponenten nicht unbedingt zur gleichen Zeit eingenommen werden, 10 vielmehr kann eine zeitlich versetzte Einnahme von Cerivastatin und Fibrat vorteilhaft sein. Bei einer solchen getrennten Darreichung bietet es sich an, die Formulierungen der beiden Einzelkomponenten, beispielsweise Tabletten oder Kapseln, gleichzeitig nebeneinander in einem geeigneten Primärpackmittel zu kombinieren.

15 Als weitere Formierungsvariante für die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich auch fixe Kombinationen. Unter „fixe Kombination“ sollen hier solche Arzneiformen verstanden werden, in denen die beiden Komponenten gemeinsam in einem festgelegten Mengenverhältnis vorliegen. Solche fixen Kombinationen können beispielsweise als perorale Lösungen realisiert werden, bevorzugt handelt es sich 20 jedoch um feste orale Arzneizubereitungen, z.B. Kapseln oder Tabletten. Im Rahmen dieser Erfindung sind die fixen Kombinationen bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen von Cerivastatin mit Fibraten werden bis zu 3x täglich dosiert, bevorzugt sind solche Kombinationen, die eine 1x tägliche Appli- 25 kation erlauben.

Die Formulierungen enthalten 0,025 mg bis 4 mg Cerivastatin Natrium, bevorzugt sind 0,2 mg bis 1,6 mg, sowie 2 mg bis 2000 mg eines Fibrates, bevorzugt 10 mg bis 500 mg. Fibrate im Sinne der Erfindung sind insbesondere Fenofibrat und Bezafibrat.

30

Die orale Applikation der erfindungsgemäßen Kombinationen erfolgt zur Erzielung wirksamer Ergebnisse im allgemeinen in Tagesdosen von etwa 1 bis 60 µg/kg Cerivastatin und 0,1 bis 100 mg/kg Fibrat; bei parenteraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,5 bis 30 µg/kg Cerivastatin und 0,05 bis 50 mg/kg Fibrat bezogen auf das jeweilige Körpergewicht.

Gegebenenfalls kann es erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber den Medikamenten, der Art von deren Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgeannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

In diesem Zusammenhang erweist sich weiterhin als vorteilhaft, daß Fenofibrat ggf. ebenfalls - aufgrund besonderer galenischer Verfahrensoptimierungen (siehe z.B. EP 0 757 911 A1) - in für Fibrate vergleichsweise niedrigen Dosierungen von 200 mg und weniger verabreicht werden kann.

Die beiden Wirkstoffe Cerivastatin und Fenofibrat sind demnach besonders geeignet, in einer fixen Kombination in Form einer festen peroralen Darreichungsform formuliert zu werden. Es ist allgemein bekannt, daß die Einnahmeverlässlichkeit (Compliance) bei Patienten in entscheidendem Maße von den Faktoren Anzahl der Darreichungsformen pro Einnahmezeitpunkt und Größe und Gewicht der (festen peroralen) Arzneiform abhängig ist. Daher sollte sowohl die Anzahl der verschiedenen getrennt einzunehmenden Arzneimittel so gering wie möglich sein (Vorteil einer fixen Kombination), als auch die Größe und das Gewicht einer festen peroralen Darreichungsform so klein wie möglich sein, um die Einnahme für den Patienten so angenehm wie möglich zu gestalten. Keine andere derzeit bekannte fixe Kombination

von Statinen mit Fibraten läßt sich - bei voller therapeutischer Wirkstärke - niedriger dosieren als die von Cerivastatin mit Fenofibrat. Damit lassen sich fixe Kombinationen in Form von festen peroralen Arzneiformulierungen mit minimaler Größe und minimalem Gewicht realisieren. Die erfindungsgemäßen fixen Kombinationen von Cerivastatin und Fenofibrat bieten demnach eine höchstmögliche Patienten Compliance und verbessern dadurch die Sicherheit und Zuverlässigkeit einer Therapie entscheidend.

Die Applikation von Cerivastatin erfolgt aus pharmakologischen Gründen bevorzugt am Abend. Fibrate, auch Fenofibrat oder Bezafibrat, werden häufig am Morgen gegeben. Klinische Studien mit diesen Präparaten werden in der Regel nach dem genannten Dosierungsschema durchgeführt, andere Dosierungsschemata sind jedoch möglich. Durch Kombination der beiden Präparate und Modifizierung der Zusammensetzung bzw. der Funktionalität läßt sich die Wirkstofffreisetzung steuern. Beispielsweise läßt sich durch verzögerte Wirkstofffreisetzung (Retardierung) einer Komponente die oben angeführte zeitliche Entkopplung des Wirkeintritts realisieren. Eine Form der Retardierung von Fenofibrat ist z.B. in WO 82/01649 beschrieben.

Die hier angeführten festen peroralen Darreichungsformen werden hergestellt nach den allgemeinen Standardverfahren. Inhaltsstoffe sind solche, die pharmazeutisch akzeptiert und physiologisch unbedenklich sind, beispielsweise: als Füllstoffe Cellulosederivate (z.B. Mikrokristalline Cellulose), Zucker (z.B. Lactose), Zuckeralkohole (z.B. Mannitol, Sorbitol), anorganische Füllstoffe (z.B. Calciumphosphate), Bindemittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Stärke- und Cellulosederivate), sowie alle weiteren Hilfsstoffe, die zur Herstellung von Arzneiformulierungen der gewünschten Eigenschaften benötigt werden, z.B. Schmiermittel (Magnesiumstearat), z.B. Sprengmittel (z.B. quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natriumcarboxymethylcellulose), z.B. Netzmittel (z.B. Natriumlaurylsulfat), z.B. Retardierungsmittel (z.B. Cellulosederivate, Polyacrylsäurederivate), z.B. Stabilisatoren, z.B. Aromen, z.B. Farbpigmente.

Flüssige Formulierungen werden ebenfalls nach Standardmethode mit pharmazeutisch gebräuchlichen Hilfsstoffen hergestellt und enthalten den Wirkstoff bzw. die beiden Wirkstoffe entweder gelöst oder suspendiert. Typische Applikationsvolumen dieser Arzneizubereitungen sind 1 bis 10 ml. Beispiele für Hilfsstoffe in diesen

5 flüssigen Formulierungen sind: Lösungsmittel (z.B. Wasser, Alkohol, natürliche und synthetische Öle, z.B. Mittelkettige Triglyceride), Lösungsvermittler (z.B. Glycerol, Glykolderivate), Netzmittel (z.B. Polysorbat, Natriumlaurylsulfat), sowie weitere Hilfsstoffe, die zur Herstellung von Arzneiformulierungen der gewünschten Eigenschaften benötigt werden, z.B. viskositätserhöhende Mittel, z.B. pH-Wert-Korri-

10 genzien, z.B. Süßstoffe und Aromen, z.B. Antioxidantien, z.B. Stabilisatoren, z.B. Konservierungsmittel.

Hauptbestandteile der Hüllen von Kapselformulierungen sind beispielsweise Gelatine oder Hydroxypropylmethylcellulose.

15 Pharmazeutische Hilfsstoffe, wie sie dem Fachmann geläufig sind, sind beispielsweise auch in folgendem Handbuch beschrieben: "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade, A. & Weller, P.J., American Pharmaceutical Association, Washington, 2nd edition 1994.

20

Beispiele

Beispiel 1

Getrennte Formulierung

5

Cerivastatin Tabletten mit einem Wirkstoffanteil von 0,4 mg pro Tablette und der folgenden Zusammensetzung werden wie unten beschrieben hergestellt.

Komponente	[mg / Tablette]
Cerivastatin Natrium	0,40
Mannitol	83,65
Natriumhydroxid	0,10
Povidone (Polyvinylpyrrolidon)	1,80
Crospovidone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon)	2,70
Magnesiumstearat	1,35

10 Das Verfahren ist eine konventionelle Feuchtgranulation (typische Chargengrößen sind 5 kg - 120 kg), bei der Mannitol als Pulvergrundlage in der Apparatur vorgelegt und mit einer Granulationsflüssigkeit, enthaltend Cerivastatin Natrium, Natriumhydroxid, Polyvinylpyrrolidon und Wasser granuliert wird. Nach der Trocknung wird das Granulat gesiebt (0,8 - 1,25 mm), nach Zugabe von Magnesiumstearat und

15 Crospovidone gemischt (5 - 15 min), tablettiert (90 mg/Tablette) und ggf. mit einem Lichtschutzlack überzogen. Durch Variation der Anteile Wirkstoff und Mannitol in der Zusammensetzung sind Wirkstärken der Tabletten von 0,025 mg bis 4 mg möglich.

20 Fenofibrat-Tabletten werden nach Standardmethode hergestellt.

Cerivastatin Tabletten und Fenofibrat Tabletten werden als Kombination in einer geeigneten Primärverpackung gemeinsam zur Behandlung der oben beschriebenen Fettstoffwechselerkrankungen eingesetzt.

Beispiel 2

Getrennte Formulierung

- 5 Cerivastatin Tabletten gemäß Beispiel 1 werden mit Kapselformulierungen, enthaltend Granulate, Pulvermischungen oder Pellets (Retardformulierung) mit Fenofibrat, z.T. in besonderen Zubereitungen bzw. Herstellungsformen (gemäß Zusammensetzung und Herstellung, wie z.B. beschrieben in EP 0 330 532 A1 oder im Franz. Patent Nr. 2 494 112) als Kombination in einer geeigneten Primärverpackung
10 eingesetzt.

Beispiel 3

Fixe Kombination

- 15 Cerivastatin Granulat (gemäß Beispiel 1) wird mit Fenofibrat Granulat, Pulvermischung oder Pellets in entsprechenden Mengenverhältnissen gemischt und tablettiert; anschließend werden die Tabletten mit einem Lichtschutzlack überzogen.

Beispiel 4

- 20 Fixe Kombination

- Cerivastatin-Granulate gemäß Beispiel 1 werden mit Fenofibrat-Granulaten, Pulvermischungen bzw. Pellets in entsprechenden Mengenverhältnissen gemeinsam in Kapseln (aus Hartgelatine bzw. Cellulosederivaten) abgefüllt. Dies geschieht entweder auf geeigneten Kapselabfüllmaschinen mit 2 Dosiereinheiten oder auf vereinfachten Maschinen nach vorheriger Vereinigung und Homogenisierung der beiden
25 Komponenten.

Beispiel 5

- 30 Fixe Kombination

Cerivastatin Tabletten werden gemäß Beispiel 1 hergestellt und zusammen mit einer Fenofibrat Formulierung der entsprechenden Dosierung, Pulvermischung, Granulat oder Pellets, in Kapseln abgefüllt.

5 **Beispiel 6**

Fixe Kombination (Kapseln)

10 Cerivastatin Natrium und Fenofibrat werden, ggf. unter Zusatz weiterer Bestandteile, in einem gemeinsamen Prozeß gemischt und ggf. granuliert. Diese Mischungen bzw. Granulate werden anschließend in Kapseln abgefüllt,

Beispiel 7

Fixe Kombination (Tabletten)

15 Die Mischungen bzw. Granulate gemäß Beispiel 6 werden, ggf. unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe, tablettiert; anschließend werden die Tabletten mit einem Lichtschutzlack überzogen.

Beispiel 8

20 Fixe Kombination (Pellets)

Aus Mischungen gemäß Beispiel 6 werden in besonderen Verfahren durch Ausrunden Pellets einheitlicher Größe und Beladung hergestellt und entweder in Kapseln abgefüllt oder, ggf. unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe, tablettiert.

25

Beispiel 9

Fixe Kombination (Pellets)

- 5 Wirkstofffreie Pellets (Nonpareils) werden mit einer Lösung, die Cerivastatin Natrium und weitere Hilfsstoffe enthält, beladen. Diese Pellets werden mit Fenofibrat-Pellets kombiniert und in Kapseln abgefüllt.

Beispiel 10

Fixe Kombination

10

Die Pellets entsprechend Beispiel 9 werden, ggf. unter Zugabe weiterer Hilfsstoffe zu Tabletten weiterverarbeitet.

Beispiel 11

- 15 Fixe Kombination (flüssig)

Eine flüssige Formulierung von Cerivastatin und Fenofibrat (gemäß der Beschreibung in EP 0 757 911 A1) werden in entsprechenden Mengen gemischt und als Lösung zur Applikation bereitgestellt.

20

Beispiel 12

Fixe Kombination

- 25 Eine Formulierung der beiden Stoffe gemäß Beispiel 11 wird in Weichgelatine-kapseln mit bestimmtem Applikationsvolumen abgefüllt.

Beispiel 13

- 30 Formulierungen gemäß den Beispielen 1 bis 12, wobei Bezafibrat - statt Fenofibrat - in einer geeigneten Dosierung von bis zu 500 mg zusammen mit Cerivastatin kombiniert wird.

Beispiel 14**Wirkung auf die Lipidspiegel**

- 5 Im Rahmen einer diätkontrollierten klinischen Doppelblind-Studie wurden Patienten einmal täglich abends mit 0,3 mg Cerivastatin in Form von Tabletten sowie mit 200 mg Fenofibrat (Kapseln/mikronisiert) behandelt.

- 10 Die Ergebnisse nach 16 Wochen sind in der folgenden Tabelle für die Behandlung mit Fenofibrat bzw. Cerivastatin alleine sowie mit der Kombination zusammengefaßt. Angegeben ist jeweils die prozentuale Änderung bezogen auf den Ausgangswert.

	Cholesterin (gesamt)	LDL- Cholesterin	HDL- Cholesterin	Triglyceride
Cerivastatin 0,3 mg	-20,7%	-29,3%	+6,5%	-10,8%
Fenofibrat 200mg	-16,2%	-21,8%	+13,0%	-32,2%
Cerivastatin 0,3 mg + Fenofibrat 200 mg	-30,4%	-41,3%	+13,0%	-38,7%

Patentansprüche

1. Kombination von Cerivastatin mit einem Fibrat.
- 5 2. Kombination gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Fibrat Fenofibrat oder Bezafibrat ist.
3. Kombination gemäß Anspruch 1 von Cerivastatin mit Fenofibrat.
- 10 4. Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie außer Cerivastatin und dem Fibrat keine weiteren pharmazeutischen Wirkstoffe umfaßt.
- 15 5. Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Cerivastatin in einer Menge von 0,025 mg bis 4 mg enthalten ist.
6. Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Fibrat in einer Menge von 2 mg bis 2000 mg enthalten ist.
- 20 7. Verwendung der Kombinationen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten
8. Arzneimittel, enthaltend die Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6.
- 25 9. Arzneimittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es als fixe Kombination formuliert ist.
- 30 10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Fibrat, bevorzugt Fenofibrat, so formuliert ist, daß die Wirkung des Fibrats gesteuert eintritt.

11. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die Wirkstoffe nach üblichen Verfahren mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen mischt und die Mischung in eine geeignete Formulierung überführt.
- 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/09524

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/44 A61P3/06 //(A61K31/44, 31:215)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RADER, DANIEL J. (1) ET AL: "Role of fibrates in the management of hypertriglyceridemia." AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, (MAY 13, 1999) VOL. 83, NO. 9B, PP. 30F-35F. , XP000908886 table 2 page 31F, column 2, paragraph 2 - paragraph 3	1-11
Y	SHVIRO, IRIS ET AL: "Targeted prevention of coronary artery disease: Pharmacological considerations in multimodality treatment." CARDIOLOGY, (1996) VOL. 87, NO. 6, PP. 469-475. , XP000908895 table 1	1-11



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 May 2000

Date of mailing of the international search report

23/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In. .ational Application No

PCT/EP 99/09524

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	STEINMETZ: "drug therapy" INTERNIST, vol. 33, 1992, pages 44-53, XP000908892 page 51, column 1 tables 7,8 ---	1-11
Y	FEUSSNER, G. (1) ET AL: "The influence of simvastatin alone or in combination with gemfibrozil on plasma lipids and lipoproteins in patients with type III hyperlipoproteinemia." CLINICAL INVESTIGATOR, (1992) VOL. 70, NO. 11, PP. 1027-1035. , XP000908893 page 1032, column 1, paragraph 3 page 1033, column 2, paragraph 2 ---	1-11
Y	DESLYPERE, JEAN PAUL: "The role of HMG-CoA reductase inhibitors in the treatment of hyperlipidemia: A review of fluvastatin." CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH, (1995) VOL. 56, NO. 2, PP. 111-128. , XP000909011 page 117, paragraph 3 page 118, paragraph 3 ---	1-11
Y	US 5 177 080 A (ANGERBAUER ROLF ET AL) 5 January 1993 (1993-01-05) the whole document -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/09524

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet, further information PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/09524

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5177080 A	05-01-1993	DE 4040026 A	17-06-1992
		AT 141261 T	15-08-1996
		AU 652977 B	15-09-1994
		CA 2057444 A,C	15-06-1992
		CN 1062350 A,B	01-07-1992
		CN 1113485 A	20-12-1995
		CS 9103602 A	17-06-1992
		DE 59108081 D	19-09-1996
		DK 491226 T	06-01-1997
		EP 0491226 A	24-06-1992
		ES 2091852 T	16-11-1996
		FI 915854 A	15-06-1992
		GR 3020826 T	30-11-1996
		HK 1004552 A	27-11-1998
		HU 61282 A	28-12-1992
		HU 9500173 A	28-07-1995
		IE 75691 B	10-09-1997
		IL 100327 A	08-12-1995
		JP 2786363 B	13-08-1998
		JP 4308573 A	30-10-1992
		KR 192625 B	15-06-1999
		LU 90230 A	18-05-1998
		NO 177140 B	18-04-1995
		NZ 240946 A	27-09-1993
		PL 169757 B	30-08-1996
		PT 99776 A,B	30-11-1992
		SK 280115 B	06-08-1999
		RU 2026290 C	09-01-1995
		ZA 9109833 A	30-09-1992

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/44 A61P3/06 //(A61K31/44,31:215)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	RADER, DANIEL J. (1) ET AL: "Role of fibrates in the management of hypertriglyceridemia." AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, (MAY 13, 1999) VOL. 83, NO. 9B, PP. 30F-35F. , XP000908886 Tabelle 2 Seite 31F, Spalte 2, Absatz 2 - Absatz 3	1-11
Y	SHVIRO, IRIS ET AL: "Targeted prevention of coronary artery disease: Pharmacological considerations in multimodality treatment." CARDIOLOGY, (1996) VOL. 87, NO. 6, PP. 469-475. , XP000908895 Tabelle 1	1-11

-/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Mai 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23/05/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bonzano, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	STEINMETZ: "drug therapy" INTERNIST, Bd. 33, 1992, Seiten 44-53, XP000908892 Seite 51, Spalte 1 Tabellen 7,8 ---	1-11
Y	FEUSSNER, G. (1) ET AL: "The influence of simvastatin alone or in combination with gemfibrozil on plasma lipids and lipoproteins in patients with type III hyperlipoproteinemia." CLINICAL INVESTIGATOR, (1992) VOL. 70, NO. 11, PP. 1027-1035. , XP000908893 Seite 1032, Spalte 1, Absatz 3 Seite 1033, Spalte 2, Absatz 2 ---	1-11
Y	DESLYPERE, JEAN PAUL: "The role of HMG-CoA reductase inhibitors in the treatment of hyperlipidemia: A review of fluvastatin." CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH, (1995) VOL. 56, NO. 2, PP. 111-128. , XP000909011 Seite 117, Absatz 3 Seite 118, Absatz 3 ---	1-11
Y	US 5 177 080 A (ANGERBAUER ROLF ET AL) 5. Januar 1993 (1993-01-05) das ganze Dokument -----	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/ 09524

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
Siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefodert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In additionales Aktenzeichen

PCT/EP 99/09524

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5177080 A	05-01-1993	DE 4040026 A	17-06-1992
		AT 141261 T	15-08-1996
		AU 652977 B	15-09-1994
		CA 2057444 A,C	15-06-1992
		CN 1062350 A,B	01-07-1992
		CN 1113485 A	20-12-1995
		CS 9103602 A	17-06-1992
		DE 59108081 D	19-09-1996
		DK 491226 T	06-01-1997
		EP 0491226 A	24-06-1992
		ES 2091852 T	16-11-1996
		FI 915854 A	15-06-1992
		GR 3020826 T	30-11-1996
		HK 1004552 A	27-11-1998
		HU 61282 A	28-12-1992
		HU 9500173 A	28-07-1995
		IE 75691 B	10-09-1997
		IL 100327 A	08-12-1995
		JP 2786363 B	13-08-1998
		JP 4308573 A	30-10-1992
		KR 192625 B	15-06-1999
		LU 90230 A	18-05-1998
		NO 177140 B	18-04-1995
		NZ 240946 A	27-09-1993
		PL 169757 B	30-08-1996
		PT 99776 A,B	30-11-1992
		SK 280115 B	06-08-1999
		RU 2026290 C	09-01-1995
		ZA 9109833 A	30-09-1992